

臨床報告

長期内科的治療の後に手術を行った
 原発性アルドステロン症2例の経験
 —経過に伴う血漿アルドステロン値の変動の検討—

東京女子医科大学 内分泌外科

¹⁾同 内分泌内科²⁾同 第四内科

カナヂ	ヨシハル	オバラ	タカオ	イトウユキオ	オカモト	タカヒロ
金地	嘉春	小原	孝男	伊藤悠基夫	岡本	高宏
ヤマシタ	トモユキ	デムラ	レイコ	ニヘイ	ヒロシ	
山下	共行	出村	黎子 ¹⁾	二瓶	宏 ²⁾	

(受付 平成7年1月12日)

**Report of Two Patients who Underwent Adrenalectomy for Primary
 Aldosteronism After a Long Medical Treatment, with Special
 Reference to Changes of Plasma Aldosterone Concentration
 During the Long Preoperative Period**

**Yoshiharu KANAJI, Takao OBARA, Yukio ITO, Takahiro OKAMOTO,
 Tomoyuki YAMASHITA, Reiko DEMURA¹⁾ and Hiroshi NIHEI²⁾**

Department of Endocrine Surgery, ¹⁾Medicine and ²⁾Department of Medicine IV,
 Tokyo Women's Medical College

We experienced two patients who underwent adrenalectomy for primary aldosteronism after having had medical treatment for 18 years and 11 years, respectively. In those patients, changes of plasma concentrations of aldosterone and renin were retrospectively analyzed. The first case was a 49-year-old female. When she was referred to our hospital in 1974, she showed plasma renin activity (PRA) of 0.5ng/ml/h, plasma aldosterone concentration (PAC) of 16.3 ng/dl and serum potassium of 3.0 mEq/l. She had been well controlled for her blood pressure until 1990 by medical treatment. Because an aldosteronoma, 1 cm in diameter, was detected by CT scan and progressive increase in PAC was noted thereafter, adrenalectomy was carried out in 1992. The 2nd case was a 56-year-old female. At the first visit to our hospital in 1980, she presented PRA of 0.2 ng/ml/h, PAC of 63.3 ng/dl and serum potassium of 4.2mEq/l. She refused operation and has been treated with drugs. Because of unsuccessful control of her hypertension along with progressive increase in both PAC and the size of aldosteronoma on CT scans, she underwent adrenalectomy in 1991, when the tumor was 3.5×2.7×2.5 cm in size.

Retrospectively reviewed, the aldosteronoma of the first case had remained small for 18-year period and the patient had been controlled nicely by medical treatment, whereas the tumor of the second case had increased in size and control of hypertension has been difficult. Thus clinical course of patients with primary aldosteronism appears to vary individually.

At retrospective analysis of changes of PAC during a long period of medical treatment, a decrease in PAC was noted during a period treatment with Ca-channel blockers in Case 1. The

grade of increase in PAC in Case 1 during a specific period of 700 days without the use of Ca-channel blockers immediately prior to adrenalectomy and that of Case 2 during the whole preoperative course proved similar.

緒言

原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism; P.A.) は、全高血圧症患者の約1%を占めると言われ、手術にて高血圧治療の可能な疾患の一つである¹⁾。しかし脱力感などを除けば特徴的な症状に乏しい。高血圧の治療開始後それぞれ18年間、11年間にわたって血漿アルドステロン値 (PAC)、血漿レニン値 (PRA) の経過が観察でき、術前に長期ホルモン値の経過観察が可能であった2症例を経験したので、若干の統計学的考察を加え報告する。

症例

症例1: 49歳、女性。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 母、姉ともに高血圧症がある。

現病歴: 1972年(29歳)分娩後10日目頃より発作性高血圧(250/180mmHg)が出現した。近医を受診し本態性高血圧症と診断され、1974年4月当院内科を紹介され受診となる。

術前経過および検査(図1): 外来初診時、血圧140/95mmHg, PRA 0.5ng/ml/hr (正常値0.5~3.0ng/ml/hr), PAC 16.3ng/dl (正常値

2.2~15ng/dl), 血清K値3.0mEq/l (正常値3.4~4.9mEq/l)であった。降圧剤(ピンドロール3mg, トリクロルメチアジド2mg), カリウム剤で治療を開始した。血圧は130~140/90~100mmHgに維持され、カリウム剤にて血清K値も3.0~5.0mEq/lに維持された。1985年1月以降、塩酸ラベタロール150mg, ニフェジピン10mg等内服剤にて経過観察, 1990年2月でニフェジピンのみを中止した。その後、塩酸ラベタロール150mg, トリクロルメチアジド2mgを、さらに1992年3月21日から手術前日まで、スピロノラクトンを50mgから100mgの間で追加投与した。副腎CTスキャンにて左副腎に径10mm大の腫瘍を認め、精査の後、手術目的で1992年4月28日(49歳)外科に入院となった。

手術所見: 1992年5月1日(49歳)側方切開にて左副腎摘除術を施行した。重量5.3g, 10×9×7mm大のP.A.に典型的な腺腫を認めた。他に2個、径3mm大のmacronodulesも伴っていた(図2)。

病理所見: 腫瘍は共に皮質に存在し、淡明細胞が主体でその間に好酸性のcompact cellが介在

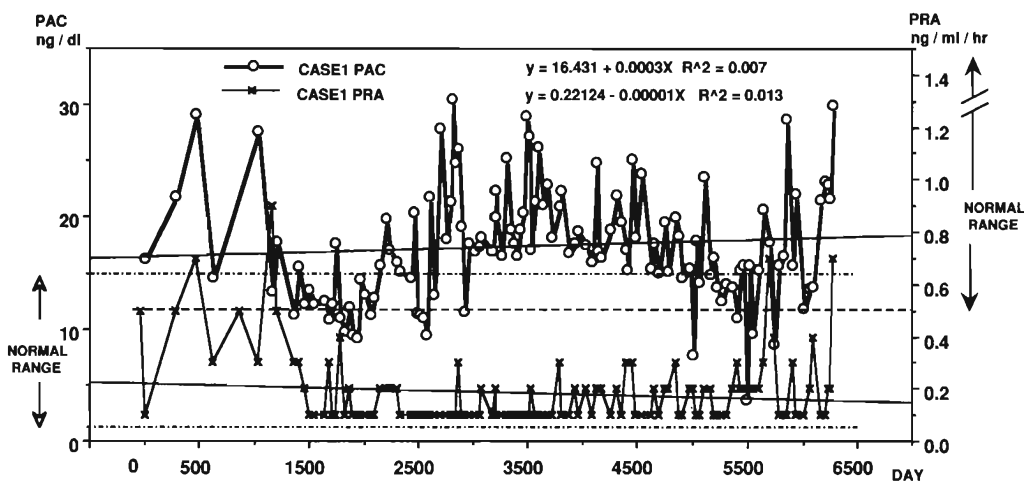


図1 症例1 全経過

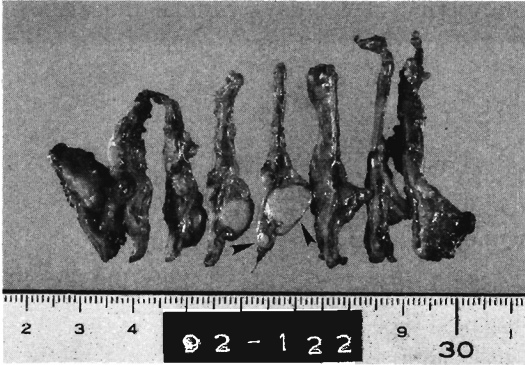


図2 症例1 病理標本副腎 剖面 (矢印: 腺腫)

している皮質腺腫であった。spironolactone body 形成は僅かに認められた。

術後経過: 軽度の高血圧を認めたため、ニフェジピンを投与した。

退院後経過: PAC, PRA, 血清 K 値ともに正常値であるが、高血圧が持続するため降圧剤内服中である。

症例 2: 56歳, 女性。

既往歴: 37歳 心房中隔欠損症の手術, 43歳 子宮筋腫の手術。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1980年頃 (45歳) より不整脈が出現した。血圧200/100mmHg を指摘される。高血圧精害のため当院を受診した。

術前経過および検査(図3): 外来初診時, 血圧154/88mmHg, PRA 0.2ng/ml/hr, PAC 63.3ng/dl, 血清 K 値4.2mEq/lであった。降圧剤 (トリクロルメチアジド4mg, 塩酸ヒドララジン30mg), カリウム剤の投薬を受けた。PAC の高値を指摘されたが, 患者の強い希望もあり, 外来でトリクロルメチアジド4mg, 1981年4月23日よりスピロノラクトン50mg を追加し内服加療を行った。1984年1月 (48歳) CT スキャンで径25mm 大の右副腎腫瘍を確認した。その後, PAC が徐々に上昇, 血圧の変動が激しく, 1991年3月の CT スキャンで径30mm 大と腫瘍の増大傾向も認められた (図4)。さらに血圧の日内変動が激しくなり, 内科的にはコントロール不可能と判断され, 1991年6月手術目的にて入院となった。

手術所見: 1991年7月3日 (56歳) 側方切開にて行い, 右副腎摘除術を施行した。重量20g, 35×27×25mm 大の腺腫を認めた (図5)。

術後経過: 経過良好で, 軽度の高血圧を認め,

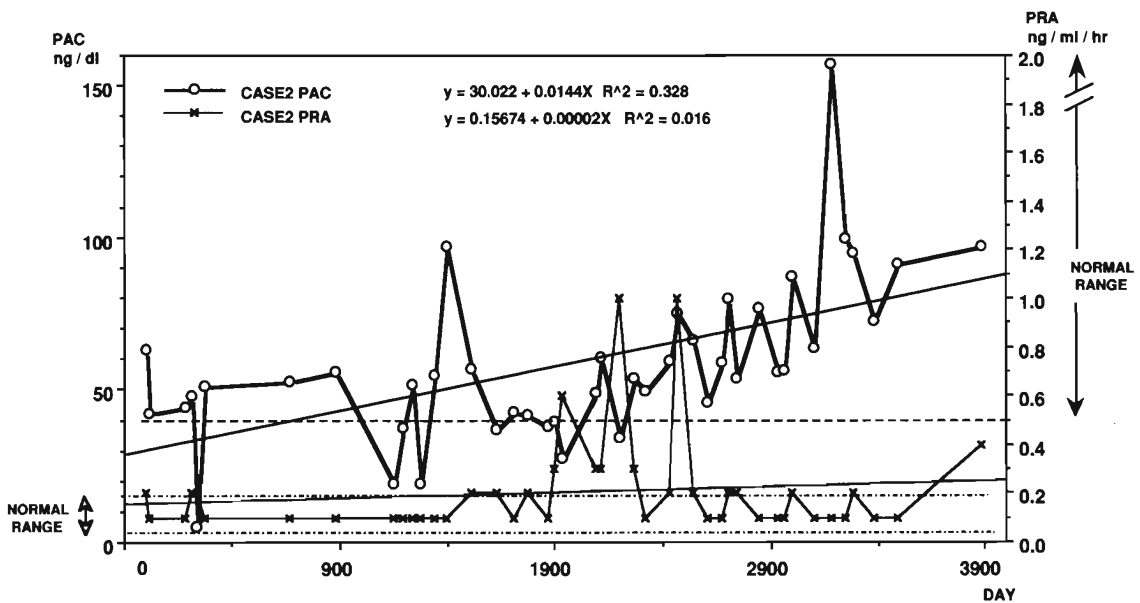


図3 症例2 全経過

ACE 阻害剤を投与しコントロール可能で7月15日退院となった。

病理所見：淡明細胞優位の腫瘍ではあるが、好

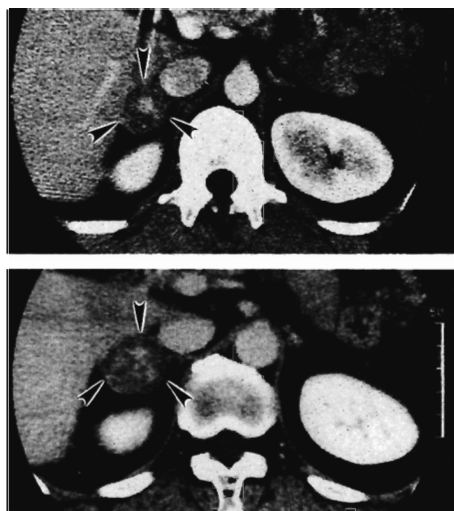


図4 症例2 CT スキャン (矢印：腺腫)
上：1984年1月，下：1991年3月



図5 症例2 病理標本副腎 剖面

酸性の compact cell も20%前後介在している皮質腺腫であった。spironolactone body 形成は被膜下に僅かに認められた。

退院後経過：PAC, PRA, 血清K 値ともに正常範囲にあり，降圧剤なしに血圧は正常に維持されている。

表に2 症例をまとめた。

結 果 (統計学的検討)

症例1 は初回 PAC, PRA 測定時すでに降圧剤の内服を開始していた。PRA は0.5ng/ml/hr と抑制されてはいたが、PAC は正常値をやや越える程度であった。また手術までの全経過中、PAC の変動は激しく、正常域と異常域を上下している。1975年2月4日(31歳0日)の初回検査値は16.3 ng/dl, 1992年4月4日(49歳6,269日)の最終検査値は30.0ng/dl と2 倍近く増加している。しかし術前全経過中の PAC の経時的な変化を回帰直線で見ると、 $y=16.431+0.0003x$ $R^2=0.007$ で表されるが、有意差は認められない($p=0.353$) (図1)。

そこでCa 拮抗剤の内服前の1975年2月4日(0日) から1984年12月1日(3,588日)まで、内服中の1985年1月12日(3,630日) から1990年2月3日(5,478日)まで、内服中止後の1990年4月7日(5,541日) から1992年4月4日(6,269日)までの三つの時期に分類し、それぞれ別々に回帰直線を求めてみると、 $y=12.817+0.0019x$ $R^2=0.090$, $y=37.231-0.00433x$ $R^2=0.332$, $y=-58.124+0.0129x$ $R^2=0.259$ で表され、それぞれ有意差が認められた ($p<0.05$) (図6)。Ca 拮抗剤内服前、中止後では、PAC は上昇傾向を示し、Ca 拮抗剤内服中では PAC は下降傾向を示した。

表 症例のまとめ

	手術時 年齢	性別	病恟期間 (ホルモン測定期間)	PAC 検査 (ng/dl)		摘除した副腎腺腫	
				初回時検査 (日)	最終検査 (日)	大きさ (mm)	重さ (g)
症例1	49	女	29歳時指摘 (31歳より6,269日間)	16.3 (0日)	30.0 (6,269日)	10×9×7 他3mm大 の小結節	5.3
症例2	56	女	45歳時自覚 (45歳より3,885日間)	63.3 (0日)	97.5 (3,885日)	35×27×25	20

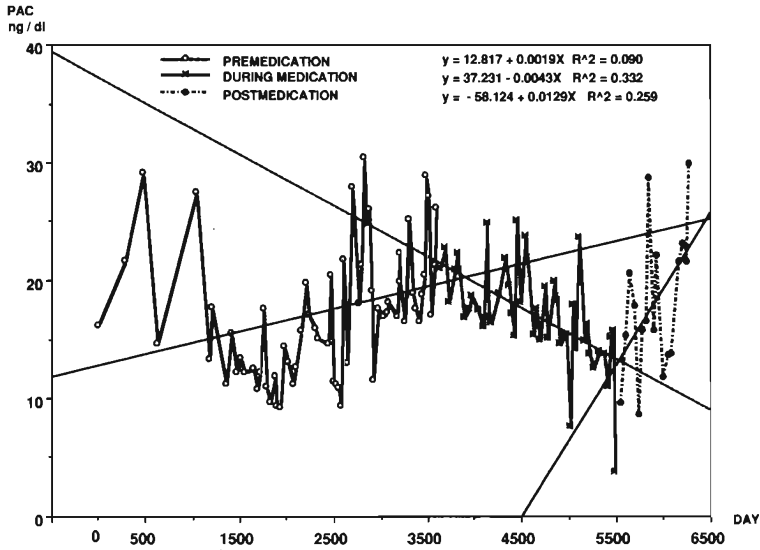


図6 症例1 Ca拮抗剤内服前, 内服中, 中止後, 時期別回帰直線

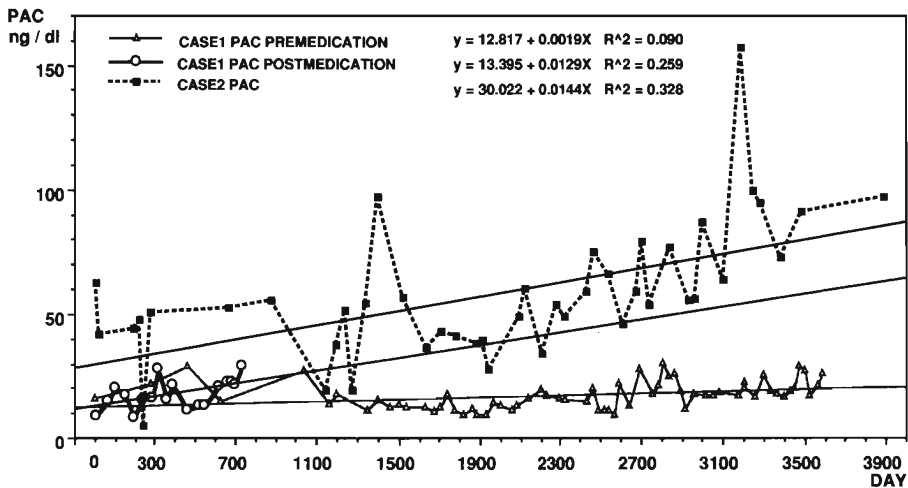


図7 症例1 Ca拮抗剤内服前, Ca拮抗剤中止後*, および症例2全経過

*中止後初回検査日を0日として計算した。

更に, 投与前 (傾き: 0.0019) と中止後 (傾き: 0.0129) の回帰係数を共分散分析で検討したところ, 平行性は認められず, 中止後のPACの上昇傾向が, より大きかった (図6)。

一方症例2では, 1980年9月18日 (45歳0日) の初回検査時PACは63.3ng/dlと異常高値を示し, 徐々に増加し1991年5月9日 (56歳3,885日) の最終検査値は97.5ng/dl, 術前全経過中のPAC

の回帰直線でも $y = 30.022 + 0.0144x \quad R^2 = 0.328$ で有意差は認められた ($p < 0.05$) (図3)。そこで症例1のCa拮抗剤中止後 (傾き: 0.0129) と症例2全経過 (傾き: 0.0144) の回帰係数を共分散分析で検討したところ, 有意水準5%で平行性が認められた (図7)。

考 案

P.A. は, 副腎に直径2cm程の小さい腫瘤を形成

し、局在診断に難渋することがある²⁾。しかし一度診断がつけば手術の対象となることが多く、術前に自然経過を長期間追跡できる機会は少ない。

本態性高血圧症、慢性腎不全を合併した P.A. として、長期経過観察されていた症例報告例は散見されるが、ホルモン値の経過を考察した報告例は見られない³⁾⁴⁾。

今回報告した 2 症例は、定期的にホルモン検査を施行していたため、P.A. の自然経過を見ることが可能となった。しかし外来通院にて検査を施行しているため、採血時の条件は常に異なり、これだけでも PRA の変動があることを考慮しなければならない。

降圧剤による影響を検討した。症例 1 では、降圧利尿剤、 β -遮断薬、交感神経末梢遮断剤、Ca 拮抗剤が使用され、全経過中の血圧はコントロールされ、さほど病状の進行は見られていない。全経過中の PAC の回帰直線では一見有意差は認められない。そこで Ca 拮抗剤の内服前の 1975 年 2 月から 1984 年 12 月まで、内服していた 1985 年 1 月より 1990 年 2 月までの期間と、その後中止していた 1990 年 4 月から 1992 年 4 月までの期間を別々に回帰直線で検討した。この期間に塩酸ブナゾシンを併用していたが、Ca 拮抗剤内服期間では、PAC は減少傾向を示し、中止した後は逆に増加傾向を示した。更に回帰直線を求めてみると、Ca 拮抗剤投与前、投与中、中止後の回帰直線は、それぞれ有意差が認められた ($p < 0.05$)。Ca 拮抗剤投与中の PAC の回帰直線は下降傾向を示し (図 6)、分泌を抑えるとの報告に一致している⁵⁾。投与前と中止後の回帰直線を共分散分析で検討すると、平行性は認められず、投与前に比べ中止後の PAC 増加傾向の方が大きいことがわかった。

さらに症例 1 の中止後と症例 2 全経過の回帰直線を共分散分析で検討したところ、平行性は有意水準 5% で認められた。すなわち、Ca 拮抗剤投与のない状態での PAC の増加傾向は 2 症例とも平行であると云える。

腫瘍の大きさの増大傾向は、症例 2 では約 7 年間 (2,597 日間) に CT スキャン上の測定で約 0.5 cm の腫大が認められ、進行していることは明ら

かである。症例 1 では画像診断が術前に一回しか行なわれていないため不明である。

P.A. を発見するためには、血清 K の異常低値だけを指標としたのでは、正 K 血性の症例が存在するため、そうしたものを見落とすことになる⁶⁾。一方、PAC の高値だけを指標とした場合も症例 1 のように、正常上限をやや越える程度のもが存在する。更に降圧剤の影響もあるため、PAC の異常高値を確認することよりも、PRA が抑制されていることが P.A. を疑う重要な所見であり、診断の一つの契機になると思われる。

術後の血圧改善は、年齢、性、結節性病変の合併の有無により統計的に有意差が認められている⁷⁾⁸⁾。ここに報告した 2 症例のうち、症例 1 で手術時年齢 49 歳、副腎腺腫の大きさ径 1 cm であったが、術前経過 18 年間で主な腺腫のほかに、副腎皮質に小結節の合併が認められ、副腎手術後、PAC、PRA、血清 K 値すべてが正常化したにも拘らず、なお高血圧が持続しているところをみると、もっと早期に手術を行えば手術後正常血圧に復したかもしれないと推測される。症例 2 では、手術時年齢 56 歳、副腎腺腫の大きさが径 3 cm と大きかったが、術前経過 11 年間であり、幸い手術後血圧は正常に復した。外科医の立場からは、同じ副腎手術を行うなら、なるべく早期に行うことを勧めたい。

結 語

ホルモン学的に長期経過を観察し、手術で確認することができた P.A. 2 症例を経験した。症例 1 は、経過の途中で Ca 拮抗剤を内服していたため、結果的にほとんど病状は進行を示さない P.A. であり、一方症例 2 は、明らかに病状が進行しており、相異なる二つの P.A. の自然経過を観察する形となった。しかも Ca 拮抗剤服用のない時期の PAC の経過をみると、2 症例とも同等の増加傾向があることが認められた。このように薬剤による PAC に対する影響まで観察することができ、貴重な 2 症例と思えた。

文 献

- 1) Conn JW, Cohen EL, Rovner DR et al: Normokalemic primary aldosteronism, A detectable cause of curable "essential" hyper-

- tension. JAMA 193 : 200-206, 1965
- 2) 金地嘉春, 伊藤悠基夫, 小原孝男ほか: 超音波検査による副腎腫瘍の鑑別診断. 東女医大誌 62 : 181-185, 1992
 - 3) 根本茂子, 新村 進, 林 晃ほか: 12年前に高血圧とレニン低値を発見され, その後5年以上血漿アルドステロン濃度が正常であった特発性アルドステロン症の1例. 日内分泌会誌 70 : 439-446, 1994
 - 4) 坂巻文雄, 中元秀友, 中島貞男ほか: 慢性腎不全に合併した原発性アルドステロン症長期観察例. 内科 74 : 960-964, 1994
 - 5) Stimpel M, Iven K, Volkmann HP et al: Therapeutic value of calcium antagonists in autonomous hyperaldosteronism. Klin Wochenschr 67 : 248-252, 1989
 - 6) 金地嘉春, 伊藤悠基夫, 山下共行ほか: 血清K値が異常低値を示さない原発性アルドステロン症の6例. 第4回日本内分泌外科学会総会プログラム・抄録集: 67, 1992
 - 7) Ito Y, Fujimoto Y, Obara T et al: Clinical significance of associated nodular lesions of the adrenal in patients with aldosteronoma. World J Surg 14 : 330-334, 1990
 - 8) 小原孝男, 伊藤悠基夫, 金地嘉春: V. 副腎疾患をめぐる諸問題 1. アルドステロン産生腫瘍. 日内会誌 81 : 512-516, 1992
-